

多奈哌齐和维生素 E 对轻度认知功能障碍的疗效评价

评价者: 黄智恒, 王丽娟

(广东省人民医院神经科, 广州 510080)

[关键词] 轻度认知功能障碍; 多奈哌齐; 维生素 E
[中图分类号] R749.1
[文献标识码] A
[文章编号] 1671-5144(2005)06-0328-04
Donepezil and Vitamin E for the Treatment of Mild Cognitive Impairment // Reviewers: HUANG Zhi-heng, WANG Li-juan
Key words: mild cognitive impairment; Donepezil; vitamin E
Reviewers' address: Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China

1 文献类型

治疗。

2 证据水平

1b。

3 文献来源

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and Donepezil for the treatment of mild cognitive impairment [J]. N Engl J Med, 2005, 352: 2379-2388.

4 背景

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的过渡状态, MCI患者比正常老年人发生痴呆的比例高10倍,且2/3的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者是由MCI转变而来。如果能在此阶段采取有效措施干预认知功能的发展过程,将有可能降低痴呆的发病率。多奈哌齐已被批准用于AD治疗,维

生素E作为抗氧化剂亦用于AD的治疗,而二者对延缓MCI发展为AD的作用尚未确定。

5 目的

评价多奈哌齐和维生素E对延缓MCI发展为AD的疗效。

6 条件

美国和加拿大的69个研究中心参加。
研究时间:1999年3月至2004年1月。

7 方法

该研究为随机、双盲、安慰剂对照、平行组设计的多中心临床试验。

8 对象

入组标准:(1)遗忘型MCI:有记忆下降的主诉并经知情者证实;记忆测查异常,在教育匹配正常对照组逻辑记忆延迟回忆分值1.5D以下;全面认知功能及日常生活能力保留;根据美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所/老年性痴呆及相关疾病学会的诊断标准,临床未达到痴呆。(2)年龄55-90岁。(3)简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)24-30分。(4)视力听力能满足神经心理检查。(5)血维生素B12水平、甲状腺功能正常,梅毒血清学反应阴性。(6)心电图正常。(7)临床痴呆量表评分0.5。(8)有照料者。(9)签署知情同意书。

排除标准:(1)有脑血管疾病, Hachinski 缺血评分>4; (2)抑郁, Hamilton 抑郁量表评分>12; (3)头颅CT或MR显示中枢神经系统有梗塞、感染或局灶损害; (4)有内科疾病或精神疾病影响其参加研究; (5)妊娠、哺乳妇女; (6)正在服用维生素补充剂或复合维生素片; (7)同期服用拟胆碱能或抗

[评价者简介] 黄智恒(1975-),女,广东广州人,主治医师,医学硕士,主要研究方向为老年性痴呆症的临床研究。

胆碱能药物及对认知功能有不良影响的药物。

9 干 预

769例 MCI 患者入选, 随机分配到多奈哌齐组(多奈哌齐起始剂量 5 mg/d, 6 周后增加至 10 mg/d)、大剂量维生素 E 治疗组(维生素 E 起始剂量 1 000 IU/d, 6 周后增加至 2 000 IU/d)和安慰剂组(复合维生素片, 其中含维生素 E 15 IU)。随访 36 个月, 每 6 个月复查神经心理测试及功能量表评分。

10 评价指标

主要终点指标: 患者进展为临床诊断可能或很可能 AD。根据美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所/老年性痴呆及相关疾病学会的诊断标准, 由中心评定委员会确认研究对象已经进展为临床可能或很可能 AD, 则停止双盲下服用研究药物, 改为服用开放标签的多奈哌齐, 直至研究期结束。

次要终点指标: 简易精神状态检查量表评分; 阿尔茨海默病评定量表(Alzheimer's disease assessment scale-Cognitive, ADAS-Cog) 评分; 临床痴呆症量表(clinical dementia rating, CDR) 总评分及各分项得分; 日常生活能力量表(ability of daily living scale, ADLs) 评分; 总体衰退量表(general deterioration scale, GDS) 评分; 一组神经心理检查包括纽约大学段落回忆测验, 分类流畅性测验, 符号数字模式测验、数字删减测验, 波士顿命名试验, 数字倒背试验, 画钟试验, 迷宫测试。

11 结 果

769 例 MCI 患者随机入组, 多奈哌齐治疗组 253 例, 维生素 E 治疗组 257 例, 安慰剂组 259 例。三组在性别、年龄、ADAS-Cog、MMSE、CDR、ADLs、GDS 等评分和 ApoE 4 基因携带各方面无差异。

主要终点指标: 769 名 MCI 患者中, 共有 214 例发展为痴呆, 其中 212 例诊断为可能或很可能 AD, 1 例为混合型痴呆, 1 例为原发性进行性失语。总计研究人群每年有 16% 进展为 AD。36 个月随访期结束, MCI 患者转化为 AD 的风险, 多奈哌齐组(危险比 0.80, 95%CI 0.57~1.13, $P=0.42$)及维生素 E 组(危险比 1.02, 95%CI 0.74~1.41, $P=0.91$)与安慰剂组相比差异均无统计学意义(表 1)。每 6 个月的评估显示, 维生素 E 组在研究期内任一个时间段与安慰剂组相比均无差异, 而多奈哌齐组在 6 个月($P=0.004$)及 12 个月($P=0.04$)转化为 AD 的风险

表 1 进展为 AD 的风险比

| | 所有 MCI 患者 | | 携带 ApoE 4 基因的 MCI 患者 | |
|-----------------|-----------------|-------|----------------------|-------|
| | 风险比(95%CI) | P 值 | 风险比(95%CI) | P 值 |
| 多奈哌齐组 vs 安慰剂组 | | | | |
| 12 个月 | 0.42(0.24-0.76) | 0.004 | 0.34(0.16-0.69) | 0.003 |
| 24 个月 | 0.64(0.44-0.95) | 0.03 | 0.54(0.35-0.86) | 0.009 |
| 36 个月 | 0.80(0.57-1.13) | 0.21 | 0.66(0.44-0.98) | 0.04 |
| 维生素 E 组 vs 安慰剂组 | | | | |
| 12 个月 | 0.83(0.52-1.32) | 0.43 | 0.78(0.46-1.34) | 0.37 |
| 24 个月 | 0.95(0.67-1.36) | 0.79 | 0.95(0.64-1.41) | 0.79 |
| 36 个月 | 1.02(0.74-1.41) | 0.91 | 0.95(0.66-1.36) | 0.77 |

较安慰剂组低。12 个月末, 安慰剂组 38 例患者进展为 AD, 维生素 E 组 33 例, 多奈哌齐组 16 例。36 个月末, 安慰剂组 73 例患者进展为 AD, 维生素 E 组 76 例, 多奈哌齐组 63 例, 三组间差异无统计学意义。

次要终点指标: ADAS-Cog、MMSE、CDR、ADLs、GDS 评分及包括记忆、执行、语言、视空间能力 4 个领域的一组认知功能测评, 评价与基线比较的平均变化, 维生素 E 组除了在执行能力、语言能力方面略有改善外, 其余与安慰剂组无差异, 且改善局限在头 18 个月。多奈哌齐组在 ADAS-Cog、MMSE、CDR、ADLs、GDS 评分及记忆、语言、总认知评分的改善方面均优于安慰剂组, 差异有统计学意义, 但亦只在治疗初期 18 个月, 后期则与安慰剂组无差异(表 2)。

ApoE 4 基因携带者例数分别为: 安慰剂组 136 例, 多奈哌齐组 147 例, 维生素 E 组 141 例, 三组 ApoE 4 基因携带者共计 76% 三年后进展为 AD ($P<0.001$), 而多奈哌齐治疗能使携带 ApoE 4 基因的 MCI 患者进展为 AD 的风险减低近 1/3(表 1)。

本研究共有 230 例脱落, 安慰剂组 66 例, 多奈哌齐组 92 例, 维生素 E 组 72 例, 三组间无差异 ($P=0.90$), 其中 47 例是由于不良反应, 105 例撤回知情同意, 23 例死亡(经判定与治疗无关)。多奈哌齐组不良反应较安慰剂组多, 常见有胃肠道症状、肌肉痛性痉挛、睡眠障碍等(表 3)。

12 结 论

维生素 E 并不能使 MCI 患者获益。尽管多奈哌齐在治疗初期 12 个月能降低 MCI 转化为 AD 的风险, 但在治疗三年后其转化率并不比安慰剂组低。

13 注 释

资金来源: 50% 来自美国国家老年学会基金, 50% 由辉瑞公司及卫材公司资助。

表2 与基线比较认知及功能指标评分的变化

| 各项测评指标 | 6个月 | 12个月 | 18个月 | 24个月 | 30个月 | 36个月 |
|--------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|--------------|
| MMSE | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | 0.06 ± 2.03 [*] | -0.31 ± 2.25 ^{**} | -0.52 ± 2.46 ^{**} | -0.98 ± 2.54 ^{**} | -1.47 ± 3.04 | -2.31 ± 3.72 |
| 维生素E组 | -0.53 ± 2.28 | -0.54 ± 2.28 | -0.96 ± 2.61 | -1.21 ± 2.78 | -1.75 ± 3.09 | -2.20 ± 3.64 |
| 安慰剂组 | -0.36 ± 2.02 | -0.80 ± 2.34 | -1.02 ± 2.61 | -1.49 ± 2.90 | -1.77 ± 3.24 | -2.75 ± 4.04 |
| ADLs | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | -0.21 ± 3.43 | -1.41 ± 4.48 | -1.78 ± 5.02 | -3.09 ± 6.24 | -4.44 ± 7.39 | -6.26 ± 8.67 |
| 维生素E组 | -0.34 ± 4.29 | -1.08 ± 4.90 | -2.13 ± 5.76 | -2.84 ± 6.16 | -4.16 ± 7.46 | -5.63 ± 8.75 |
| 安慰剂组 | -1.06 ± 4.54 | -1.44 ± 5.00 | -2.34 ± 6.02 | -3.43 ± 6.73 | -5.00 ± 8.05 | -6.39 ± 8.99 |
| CDR | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | 0.05 ± 0.66 | 0.25 ± 0.92 ^{**} | 0.51 ± 1.18 ^{**} | 0.87 ± 1.55 | 1.19 ± 1.69 | 1.60 ± 2.09 |
| 维生素E组 | 0.17 ± 0.70 | 0.51 ± 1.21 | 0.75 ± 1.44 | 1.02 ± 1.76 | 1.26 ± 1.89 | 1.67 ± 2.18 |
| 安慰剂组 | 0.14 ± 0.86 | 0.40 ± 1.28 | 0.72 ± 1.55 | 0.97 ± 1.76 | 1.26 ± 2.15 | 1.64 ± 2.55 |
| GDS | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | -0.01 ± 0.52 [*] | 0.11 ± 0.57 | 0.19 ± 0.66 ^{**} | 0.32 ± 0.73 | 0.45 ± 0.78 | 0.59 ± 0.89 |
| 维生素E组 | 0.11 ± 0.49 | 0.21 ± 0.61 | 0.27 ± 0.73 | 0.42 ± 0.80 | 0.51 ± 0.85 | 0.64 ± 0.96 |
| 安慰剂组 | 0.07 ± 0.53 | 0.15 ± 0.65 | 0.27 ± 0.73 | 0.38 ± 0.81 | 0.48 ± 0.87 | 0.56 ± 0.99 |
| 改良 ADAS-Cog | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | -1.23 ± 4.74 [*] | -0.55 ± 5.20 ^{**} | 0.03 ± 5.64 ^{**} | 0.35 ± 6.23 | 2.05 ± 6.74 | 3.12 ± 7.39 |
| 维生素E组 | -0.47 ± 5.06 | 0.27 ± 5.20 | 0.49 ± 5.42 | 1.15 ± 6.37 | 2.48 ± 6.68 | 3.98 ± 7.56 |
| 安慰剂组 | -0.09 ± 4.38 | 0.60 ± 4.96 | 0.99 ± 6.07 | 1.02 ± 6.27 | 2.65 ± 7.02 | 3.72 ± 8.54 |
| 记忆功能 | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | 0.01 ± 0.51 [*] | 0.00 ± 0.57 | -0.03 ± 0.57 ^{**} | -0.07 ± 0.59 | -0.32 ± 0.60 | -0.26 ± 0.60 |
| 维生素E组 | -0.10 ± 0.48 | -0.08 ± 0.49 | 0.12 ± 0.55 | -0.12 ± 0.57 | -0.43 ± 0.55 | -0.31 ± 0.59 |
| 安慰剂组 | -0.17 ± 0.47 | -0.10 ± 0.51 | -0.15 ± 0.52 | -0.11 ± 0.55 | -0.34 ± 0.55 | -0.28 ± 0.62 |
| 执行功能 | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | 0.09 ± 0.36 | 0.11 ± 0.40 | 0.03 ± 0.42 | -0.01 ± 0.45 | -0.06 ± 0.46 | -0.16 ± 0.48 |
| 维生素E组 | 0.11 ± 0.41 [*] | 0.04 ± 0.41 | 0.00 ± 0.42 | 0.03 ± 0.45 | 0.00 ± 0.47 | -0.19 ± 0.48 |
| 安慰剂组 | 0.04 ± 0.42 | 0.05 ± 0.44 | -0.02 ± 0.45 | 0.01 ± 0.48 | -0.08 ± 0.51 | -0.19 ± 0.53 |
| 语言功能 | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | 0.09 ± 0.24 [*] | 0.04 ± 0.22 ^{**} | 0.04 ± 0.24 [*] | -0.03 ± 0.25 | -0.06 ± 0.29 | -0.11 ± 0.32 |
| 维生素E组 | 0.07 ± 0.23 [*] | 0.05 ± 0.26 ^{**} | 0.02 ± 0.28 ^{**} | -0.03 ± 0.31 | -0.05 ± 0.33 | -0.10 ± 0.35 |
| 安慰剂组 | 0.03 ± 0.23 | 0.00 ± 0.24 | -0.03 ± 0.24 | 0.00 ± 0.27 | -0.04 ± 0.28 | -0.08 ± 0.33 |
| 视空间能力 | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | 0.00 ± 0.32 | 0.00 ± 0.32 | -0.05 ± 0.32 | -0.06 ± 0.35 | -0.14 ± 0.35 | -0.14 ± 0.34 |
| 维生素E组 | 0.03 ± 0.34 | -0.01 ± 0.35 | -0.02 ± 0.33 | -0.04 ± 0.34 | -0.07 ± 0.36 | -0.12 ± 0.37 |
| 安慰剂组 | -0.01 ± 0.34 | 0.02 ± 0.32 | -0.04 ± 0.36 | -0.06 ± 0.39 | -0.09 ± 0.39 | -0.11 ± 0.39 |
| 总认知评分 | | | | | | |
| 多奈哌齐组 | 0.18 ± 0.82 [*] | 0.15 ± 0.92 ^{**} | 0.01 ± 0.96 [*] | -0.16 ± 1.03 | -0.59 ± 1.18 | -0.67 ± 1.24 |
| 维生素E组 | 0.10 ± 0.81 [*] | 0.00 ± 0.90 | -0.13 ± 0.94 | -0.16 ± 1.07 | -0.54 ± 1.14 | -0.70 ± 1.21 |
| 安慰剂组 | -0.12 ± 0.80 | -0.03 ± 0.86 | -0.24 ± 0.96 | -0.15 ± 1.09 | -0.53 ± 1.17 | -0.65 ± 1.35 |

注: * 表示与安慰剂组比较 $P < 0.01$, ** 表示与安慰剂组比较 $P < 0.05$ 。

14 评 论

随着全球人口老龄化,今后几十年痴呆发病率会进一步增高,AD不但严重影响老年人的生活质量,也在经济和精神上成为社会和家庭的沉重负担。MCI是AD的高危人群,早期干预MCI对预防AD、减少AD发病具有积极作用。

维生素E作为抗氧化剂,此前的研究认为它可以减少无认知功能障碍的老年人发生AD的危险,并且能减慢中重度AD的进展,由于它经济且相对安全而被广泛用于治疗和预防痴呆^[1,2]。本研究结果则显示维生素E对减低MCI进展为AD的风险毫无作用,详细的神经心理检查亦表明维生素E对MCI患者的多个认知领域的改善与安慰剂组相比

表 3 不良反应

| 不良反应 | % | |
|--------|-------------------|------|
| | 多奈哌齐组 | 安慰剂组 |
| 腹泻 | 16.7 [*] | 10.2 |
| 肌肉痛性痉挛 | 16.3 [*] | 1.2 |
| 失眠 | 10.8 [*] | 3.1 |
| 恶心 | 8.4 [*] | 1.2 |
| 噩梦 | 6.8 [*] | 0.4 |
| 支气管炎 | 6.4 | 2.4 |
| 烂便 | 6.0 [*] | 2.7 |
| 呕吐 | 6.0 [*] | 2.7 |
| 关节炎 | 5.2 [*] | 2.0 |
| 白内障摘除 | 4.8 | 5.9 |

注: * 表示与安慰剂组比较 $P < 0.01$, ** 表示与安慰剂组比较 $P < 0.05$ 。

没有明显差异。

AD患者胆碱能缺乏被认为与其认知减退及行为异常密切相关。胆碱酯酶抑制剂(anticholinesterase inhibitor, AchEI)通过竞争性抑制乙酰胆碱酯酶,减少乙酰胆碱降解,增加脑内乙酰胆碱含量,从而改善认知功能,是目前唯一公认的有效治疗AD认知症状的药物。MCI被认为是AD的前期状态,MCI患者脑部在病理学上已表现出AD极早期的病理学变化^[3],因而AchEI理论上能延缓或阻止MCI发展为AD。

多奈哌齐是第二代AchEI,已被美国食品药品监督管理局批准用于AD的治疗。既往研究显示,多奈哌齐治疗后MCI患者部分认知领域评分有所改善^[4],但这些研究观察期都比较短,极少超过1年,通常为6个月左右。本研究显示,在开始治疗的12个月,它能降低MCI向AD发展的风险,但在3年治疗期结束时,它的作用与安慰剂无差异。神经心理检查结果显示,在治疗初期的18个月,它对MCI的多个认知领域均有改善,但在后续治疗中这种作用彻底消失,患者的认知功能评分以与安慰剂组接近的速度逐渐下降。尽管整体结果为阴性,该研究仍肯定了多奈哌齐在治疗初期对MCI的疗效,而它在后期治疗中作用消减的理论依据并未明了。目前另一个AchEI(艾斯能)延缓MCI进展的研究期为4年的大型多中心随机对照试验正在进行中,结果我们拭目以待^[5]。

MCI是一组具有异质性的临床实体,它可能进展为AD、血管性痴呆或其他痴呆,最终转化为AD的亚型才最有可能从AD的特异性治疗中获益。最近有人提出,遗忘型MCI是具有较高风险转化为AD的一种MCI亚型^[6]。本研究特异性选取遗忘型

MCI作为研究对象,使试验更有针对性。但是,即使严谨地加以区分,它仍然可能包含了一部分有记忆减退的正常老人、非进展性的认知缺损、AD的前期、其他神经系统退行性变痴呆的前期等。这可能造成对治疗反应的差异,是影响药物疗效的因素之一。将MCI从痴呆中划分出来,作为一个整体来研究,虽便于临床应用,但是不能体现MCI的异质性。因此须建立更恰当的指标,使其在合适的评分范围内具有良好的敏感性和特异性,将具有不同预后特点的MCI个体区分开来,不但有助于筛选真正的高危个体,而且有利于评价药物疗效^[7]。

目前对于MCI的诊断主要依赖于认知功能检测的结果。由于以往AD的研究相对成熟,故一开始不免沿用评价AD的量表来评价MCI,但是二者具有不同的认知损害特点,有其局限性。这就要求建立灵活、实用、恰当的标准化测量工具,对MCI患者认知功能下降程度进行统一描述,希望在MCI研究中建立公认的标准和研究方法,从而使各方面的研究具有可比性。

本研究脱落率较高,这是该领域许多研究共同存在的问题。由于关于痴呆的研究对象多为老年人群,有其相应代谢特点,又常伴有心脑血管及其他系统疾病,存在合并用药问题,容易因为不良反应、撤回知情同意书甚或死亡而导致病例脱落,脱落率高必然影响到疗效的客观评估。本研究完成了36个月的观察期非常不易。随着研究期的增长,一部分有AD进展风险的患者脱落、死亡,一部分已进展为AD,可能影响了后期的统计效度,因此有必要扩大样本量进一步验证药物疗效。

此外,对MCI的早期治疗尚存在风险与获益的评价问题,其一正如本研究所示,多奈哌齐的不良反应较安慰剂高,其二,详细的神经心理学检测所发现的有限的评分改善,是否说明对临床一定有意义,正如本研究发现尽管多奈哌齐在使用早期能在一定程度上减慢MCI认知能力的减退,但服药3年后并不能减低MCI进展为AD的风险,因此对MCI治疗的契机尚需进一步研究。

本研究是迄今为止观察期最长,入选病例最多的关于MCI疗效的随机双盲对照试验,为MCI的治疗提供了重要的循证医学证据,为进一步深入研究提供了宝贵经验。MCI的许多方面仍存在争议,但它是进行预防性治疗的最佳阶段,我们期待更多更高质量的大型临床试验,为MCI的治疗提供更多的循证医学证据。

(下转第334页)

的详细数据资料进行再度较为细致的分析、评价,结果显示对预防具有中高危因素的卒中病史患者再发,联合双嘧达莫和阿司匹林治疗比单用阿司匹林更有效。Leonardi-Bee 等新近报道的一项 Meta 分析得出降低非致死性脑梗塞和心肌梗塞复发率,双嘧达莫和阿司匹林联合用药组的确要强于单用阿司匹林组^[4]。

ESPS2 研究中最常见的副反应是头痛,多见于单用缓释型双嘧达莫治疗组,继续坚持服药或经简单对症治疗多数可缓解。然而虽然 ESPS2 临床试验涉及多个中心,样本例数大,采用随机、双盲法,但是 ESPS2 的设计仍存在不足之处,其一,阿司匹林剂量是否偏小,是否应增设中高剂量阿司匹林组方更有说服力?其二,单设安慰剂对照显然对患者不利,会增高卒中再发率,故存在伦理问题。此外,值得一提的是,由于双嘧达莫的头痛等副作用发生率较高,400 mg/d 对于中国人剂量是否偏大?因此,笔者认为在我国实施有针对性的大型临床研究是必须的。

CAPRIE 临床试验结果显示^[5],在心脑缺血性疾病的二级预防中,氯吡格雷作用优于阿司匹林,尤其是在伴有糖尿病、高脂血症和心脏搭桥术后的患者。此后, MATCH 研究组纳入 7 599 例近期缺血性卒中或 TIA 患者^[6],进一步评估氯吡格雷(75 mg/d)和阿司匹林(75 mg/d)联合与单用氯吡格雷(75 mg/d)控制具有高风险性卒中和 TIA 病史患者发生脑梗塞、心肌梗塞等严重血管事件的疗效和安全性,追踪随访 18 个月,结果表明,氯吡格雷和阿司匹林联用组与单用氯吡格雷组差异并无统计学意义(15.7% vs 16.7%),反而增加了出血风险(2.6% vs 1.3%)。该项大型临床试验结果提示,针对缺血性脑血管病的二级预防,联合应用氯吡格雷(75 mg/d)和阿司匹林(75 mg/d)须谨慎。

目前一项基于 ESPS2 研究的大型(中国 38 个

研究中心参与)临床试验,称着“有效避免卒中复发的预防性方案—PROFESS”正在全球 24 个国家的 600 个中心全面展开。与 ESPS2 研究不同的是,PROFESS 试验不设单纯安慰剂对照组,主要目的是比较艾诺思(缓释型双嘧达莫+阿司匹林,剂量用法同 ESPS2)与氯吡格雷(75 mg)预防卒中的有效性和安全性;同时观察比较二者添加血管紧张素受体阻断剂替米沙坦(美卡素)的效果。这项临床试验预计于 2008 年结束,其研究结果我们拭目以待。

[参 考 文 献]

- [1] Bradberry JC, Fagan SC, Gray DR, et al. New perspectives on the pharmacotherapy of ischemic stroke [J]. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)*, 2004, 44(2 Suppl 1): S46- S56.
- [2] Davis SM, Donnan GA. Secondary prevention for stroke after CAPRIE and ESPS-2. Opinion 1 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8(2): 73- 75.
- [3] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71- 86.
- [4] Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials [J]. *Stroke*, 2005, 36(1): 162- 168.
- [5] Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, et al. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events [J]. *Drug Saf*, 1999, 21(4): 325- 335.
- [6] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 364(9431): 331- 337.

(推荐者:王丽娟)

[收稿日期] 2005- 10- 24

(上接第 331 页)

[参 考 文 献]

- [1] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study [J]. *JAMA*, 2002, 287(24): 3230- 3237.
- [2] Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease [J]. *JAMA*, 2002, 287(24): 3223- 3229.
- [3] Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, et al. Loss and atrophy of layer entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment [J]. *Ann Neurol*, 2001, 49: 202- 213.

- [4] Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Neurology*, 2004, 63: 651- 657.
- [5] Rafael A, Rivas V, Cecilia M, et al. Mild cognitive impairment: new neuropsychological and pharmacological target [J]. *Arch of Clin Neuropsychology*, 2002, 19(2004): 11- 27.
- [6] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. *J Intern Med*, 2004, 256: 183- 194.
- [7] Luis CA. Mild cognitive impairment: directions for future research [J]. *Neurology*, 2003, 61: 438- 444.

(推荐者:王丽娟)

[收稿日期] 2005- 11- 22